

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3604575 A1

⑯ Int. Cl. 4:
A61K 31/44
A 61 K 31/46
A 61 K 31/135
A 61 K 31/205
A 61 K 45/06

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯
23.02.85 DE 35 06 508.7 22.03.85 DE 35 10 348.5

⑯ Anmelder:
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:
Tibes, Ulrich, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Weischer, Carl
Heinrich, Dr., 5300 Bonn, DE; Hettche, Helmut, Dr.,
6050 Offenbach, DE; Breuel, Hans-Peter, Prof., 6500
Mainz, DE; Gunesch, Dietmar, Dr., 6050 Offenbach,
DE

Echtheitseigentum

DE 3604575 A1

⑯ Kombination von Flupirtin und anticholinergisch wirkenden Spasmolytika

Die Erfindung betrifft die Kombination von Flupirtin mit
anticholinergisch wirkenden Spasmolytika, wobei eine syn-
ergistische Wirkung auftritt.

DE 3604575 A1

1. Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 Kombination von Flupirtin und anticholinergisch
wirkenden Spasmolytika

10 Patentansprüche:

15 1. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff Flupirtin
und mindestens ein anticholinergisch wirkendes
Spasmolytikum, welches eine analgetische Neben-
wirkungskomponente aufweist, wobei diese Wirkstoffe
auch in Form ihrer Salze mit physiologisch unbe-
20 denklichen Säuren vorliegen können.

25 2. Mittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Spasmolytikum ein Butylscopolaminium-
salz, Fenpiveriniumsalz, Trospiumsalz, Prami-
verinsalz oder Cicloniumsalz ist.

30 3. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß in der Kombination auf ein Gewichtsteil
Flupirtin jeweils 0,05 bis 150, vorzugsweise 0,1
35 bis 100 Gewichtsteile des Spasmolytikums kommen.

- 1 4. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kombination 10 bis 900 mg Flupirtin und
5 0,3 bis 100 mg des Spasmolytikums enthält.

- 10 5. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kombination 10 bis 600 mg Flupirtin und
0,3 bis 100 mg des Spasmolytikums enthält.

- 15 6. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kombination 30 bis 600 mg Flupirtin und
3 bis 60 mg Butylscopolamin (als Kation) enthält.

- 20 7. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kombination 30 bis 400 mg Flupirtin und
25 3 bis 60 mg Butylscopolamin (als Kation) enthält.

- 30 8. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kombination 10 bis 900 mg Flupirtin und
5 bis 60 mg Ciclonium-Base (als Kation) ent-
hält.

1

D e g u s s a Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

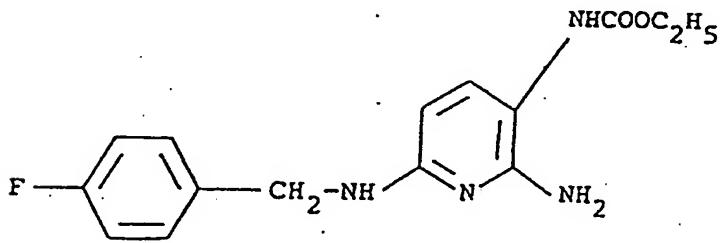
5

Kombination von Flupirtin und anticholinergisch wirkenden Spasmolytika

10 Flupirtin ist ein Arzneimittelwirkstoff mit analgetischen Eigenschaften. Sein chemischer Name ist
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-
pyridin mit der folgenden Strukturformel:

15

20



25

Das Flupirtin und dessen Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren besitzen eine ausgeprägte analgetische Hauptwirkung.

30

Es wurde nun gefunden, daß die Wirkung des Flupirtins und seiner Salze überraschenderweise durch Kombination mit Spasmolytika gesteigert wird, wobei gleichzeitig die Wirkung der Spasmolytika ebenfalls eine Steigerung erfährt. Die Wirkstoffe der erfundungsgemäßen Kombi-

35

1

nation potenzieren sich also gegenseitig in ihrer Wirkung.

5

10

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit analgetischer und spasmolytischer Wirkung.

15

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände. Die in den Patentansprüchen angegebenen Gewichtsmengen beziehungsweise Gewichtsteile beziehen sich bei Flupirtin auf den reinen Wirkstoff (d.h. nicht auf Salze des reinen Wirkstoffs) bei den Spasmolytika auf die den Salzen jeweils zugrunde liegenden Kationen beziehungsweise Basen (letzteres z.B. beim Pramiverin).

20

25

Die Spasmolytika, die in Kombination mit dem Flupirtin verwendet werden, sind Spasmolytika mit ausgeprägter spasmolytischer Hauptwirkung und einer geringeren analgetischen Nebenwirkungskomponente. Es handelt sich hierbei um Spasmolytika, deren Wirkung darauf beruht, daß sie anticholinerg wirken.

30

Solche Spasmolytika sind beispielsweise Butylscopolaminium-, Fenpiverinium-, Trospium-, Pramiverin- und Cicloniumsalze sowie deren Derivate.

35

...

1 Das Flupirtin wird vorzugsweise als Säureadditionssalz verwendet, wobei insbesondere die Salze mit Halogenwasserstoffsäuren (z.B. das Hydrochlorid) oder organischen Säuren (z.B. Maleat oder das Gluconat) in Frage
5 kommen. Die Spasmolytika werden im allgemeinen in Form ihrer Halogensalze verwendet wie z.B. das Chlorid, Bromid, also z.B.:

Butylscopolaminiumbromid

Fenpiveriniumbromid

10 Trospiumchlorid

Pramiverin-Hydrochlorid

Cycloniumbromid

15 Das Flupirtin und die Spasmolytika können ganz allgemein in Form ihrer Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, für die Kombination verwendet werden. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt:

20 Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren.

Beispiele hierfür sind:

25 Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Ethylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-
30 säure oder Sulfanilsäure oder Gluconsäure.

35 Die erfindungsgemäß zur Verwendung kommenden Spasmolytika enthalten ein basisches Stickstoffatom, welches in quartärer Form vorliegt. Wasserstoffatome, die sich an diesem basischen Stickstoffatom befinden, können auch durch eine oder zwei C_1-C_6 -Alkylgruppen ersetzt sein. Ebenso können

...

- 1 Alkylreste, die sich an diesem basischen Stickstoffatom befinden, durch einen oder zwei andere C_1-C_6 -Alkylreste ersetzt sein. Derartige Verbindungen werden als Derivate oder Gruppe der erfindungsgemäß verwendbaren Spasmolytika bezeichnet.
- 5 Die Alkylreste können gerade oder verzweigt sein. So kann beispielsweise im Falle des Butylscopolaminium-Kations der Methylrest und/oder der Butylrest an dem quartären basischen Stickstoffatom durch einen anderen C_1-C_6 -Alkylrest (Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pentyl, Hexyl) ersetzt sein. Ebenso kann der Methylrest am basischen Stickstoffatom des Fenpiverinium-Kations durch einen anderen C_1-C_6 -Alkylrest ersetzt sein. Das Analoge gilt z.B. für das Ciclonium-Kation. Beim Pramiverin kann z.B. das Wasserstoffatom an dem
- 10 basischen Stickstoffatom durch einen C_1-C_6 -Alkylrest ersetzt sein; ebenfalls kann dann noch ein weiterer C_1-C_6 -Alkylrest zur Bildung des entsprechenden quartären Salzes vorliegen.
- 15

20

...

25

30

35

1 Die erfindungsgemäße Kombination zeigt beispielsweise überraschend in folgenden Versuchsmödellen eine potenzierte spasmolytische Wirkung, die gegenüber dem spasmolytisch wirksamen Anteil der Kombination überadditiv ge-
5 steigert ist:
Meerschweinchendünndarm *in situ*, Kohletransport-Modell am Meerschweinchen, Gallenblasen-Modell an der Maus, Rattenblase *in situ*¹⁾, Rattenuterus *in situ*²⁾, Rattenuterus *in vitro*³⁾.

10 Beispielsweise wird am Meerschweinchendünndarm *in situ* (siehe Tabelle 1) bei einer Dosis von 100 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid und 30 mg/kg intraduodenal Flupirtin die spasmolytische Wirksamkeit des Butylscopolaminiumbromids um den Faktor 2 gesteigert.

15 Demgegenüber zeigt das Butylscopolaminiumbromid (allein) bei intraduodenaler Verabreichung keine dosisabhängige spasmolytische Wirkung. Erst durch die Kombination mit Flupirtin wird eine erhebliche Wirkungssteigerung erreicht, wobei diese Wirkung nun dosisabhängig ist.

20 Flupirtin alleine intraduodenal appliziert, besitzt am Meerschweinchendünndarm keine spasmolytische Wirksamkeit. Um so mehr überraschend ist es, daß beispielsweise nach der Kombinationsgabe von ansteigenden Mengen Flupirtin und einer konstanten Menge (100 mg/kg intraduodenal)

25 Butylscopolaminiumbromid das Flupirtin ebenfalls eine deutliche spasmolytische Wirkung zeigt, aus der sich beispielsweise für das Flupirtin in der Kombination eine ED_{50} von 19,5 mg/kg ergibt (Berechnung der ED_{50} mittels linearer Regression).

30 1) Postius, S, I. Szelenyi, J. Pharmacol. Methods 9, 53-61(1983)

2) in Anlehnung an die Methode gemäß 1)

3) De Jalon, Bayo, De Jalon = Farmacoterap. act. 3, 313 (1945); Pharmacological Experiments on isolated Preparations 2nd ed. E+S Livingstone Edinburgh and London 1970, Seite 92-93

- 1 Im Kohletransport-Modell am Meerschweinchen (siehe Tabelle 2) wird beispielsweise bei einer Dosis von 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid und 40 mg/kg per os Flupirtin-Hydrochlorid im Vergleich zu dem Versuch mit 40 mg/kg per os Flupirtin alleine verabreicht, der Kohletransport um den Faktor 2 gehemmt, bezogen auf die Wirksamkeit des Flupirtins allein. Die perorale ED_{50} von Butylscopolaminiumbromid alleine verabreicht, beträgt beispielsweise an obigem Modell 132 mg/kg.
- 5

10

...

15

20

25

30

35

1 Die perorale ED_{50} der spasmolytischen Komponente von
Flupirtin in der Kombination beträgt beispielsweise
92 mg/kg. Hingegen konnte beispielsweise eine perorale
5 ED_{50} von Flupirtin, alleine verabreicht in einem Dosis-
bereich von 20 bis 80 mg/kg, aufgrund zu schwacher und
nicht dosisabhängiger Wirksamkeit nicht berechnet wer-
den.

10 Es ist überraschend, daß die analgetische Neben-
komponente des Spasmolytikums wie auch die analge-
tische Hauptwirkung des Flupirtin gesteigert wird
(Essigsäure-Writhing-Test an der Maus). Beispiels-
weise wird die analgetische Wirksamkeit von Flupir-
tin im Essigsäure-Writhing-Test (siehe Tabelle 3a)
15 in der Kombination mit Butylscopolaminiumbromid
überadditiv um den Faktor 31 gesteigert. Hierbei
wird Butylscopolaminiumbromid bei 1 mg/kg per os
konstant gehalten und Flupirtin in den Dosierungen
0,1; 0,5; 1; 2 und 4 mg/kg verabfolgt.

20 Beispielsweise wird die analgetische Wirksamkeit
von Butylscopolaminiumbromid im Essigsäure-Writhing-
Test in der Kombination mit Flupirtin um den Faktor
21 gesteigert. Hierbei wird Flupirtin bei 10 mg/kg
per os konstant gehalten und Butylscopolaminium-
25 bromid in den Dosierungen 0,01; 0,05; 0,1; 0,5;
mg/kg verabfolgt. Das Flupirtin wurde hier-
bei als Maleat, Gluconat oder Hydrochlorid unter-
sucht.

30 Das gleiche gilt zum Beispiel für die Kombination Flupirtin-
Cycloniumbromid gemäß Tabelle 3b.

35 Beispielsweise liegen die bereits analgetisch wirksamen
Dosen im Essigsäure-Writhing-Test an der Maus für die
Kombination bei 0,1 mg/kg per os Flupirtin und 1,0 mg/kg
per os Butylscopolaminiumbromid.

1

Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Meerschweinchendünndarm *in situ* für die Kombination bei 30 mg/kg intraduodenal 5 Flupirtin und 50 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid oder 20 mg/kg intraduodenal Flupirtin und 100 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid.

10 Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Kohletransport-Modell am Meerschweinchen für die Kombination bei 20 mg/kg per os Flupirtin und 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid.

15 Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Gallenblasen-Modell an der Maus (siehe Tabelle 4) für die Kombination bei 3 mg/kg per os Flupirtin und 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid.

20 Beispielsweise kommen als Dosisbereiche der Kombination für die Wirkung am Writhing-Test (Maus) folgende in Betracht:

25 0,1 - 44 mg/kg Flupirtin und 0,01 - 2 mg/kg Butylscopolaminiumbromid.

In dem Essigsäure-Writhing-Test an der Maus kann beispielsweise das Gewichtsverhältnis von Flupirtin zu dem Spasmolytikum Butylscopolaminiumbromid das folgende sein:

30

...

35

1

1 Gewichtsteil Flupirtin auf 10 Gewichtsteile Spasmolytikum, vorzugsweise 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 1 Gewichtsteil Spasmolytikum, insbe-

5 sondere 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 0,001 bis 0,05 Gewichtsteile Spasmolytikum.

Beispielsweise ist die synergistische Wirkung am gleichen Tiermodell insbesondere in folgendem Bereich der Gewichtsverhältnisse von Flupirtin und

10 Spasmolytikum zu beobachten:

Flupirtin : Butylscopolaminiumbromid von 10 : 0,01 bis 0,1 : 1.

15

Die Gesamtdosis für die Kombination in den Tierversuchen liegt beispielsweise zwischen 1,1 mg/kg und 200 mg/kg vorzugsweise zwischen 1,1 und 130 mg/kg insbesondere zwischen 1,1 und 100 mg/kg per os.

20

Beispielsweise erhält man rechnerisch für die synergistische analgetische Wirkung von Flupirtin und Spasmolytikum am Writhing-Test an der Maus bei: 1,4 mg/kg per os Flupirtin und 1 mg/kg per os Butyl-

25 scopolaminiumbromid oder 10 mg/kg per os Flupirtin und 0,07 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid eine 50% Hemmung des Writhing-syndroms (= Schmerzhemmung).

Beispielsweise erhält man rechnerisch für die spasmolytische Wirkung von Flupirtin und Spasmolytikum

30 am Meerschweinchendünndarm in situ bei 30 mg/kg per os Flupirtin und 49 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid oder 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid und 19,5 mg/kg per os Flupirtin eine 50% Hemmung des Acetylcholinspasmus.

35

...

- 1 Folgende Indikationen für die erfindungsgemäßen Kombinationen können in Betracht kommen: Akute und chronische spastische Schmerzzustände, Gallenkoliken, Spasmen im Bereich der Gallengänge, Gallenblasen- und Gallengangs-Dyskinesien,
- 5 Nierenkoliken, Schmerzen im Bereich der ableitenden Harnwege, der Harnblase und der Urethra, spastische Schmerzen im Bereich des Magen-Darm-Traktes, Tenesmen, Dysmenorrhoe, Nabelkoliken, postoperative Schmerzzustände, spastische Schmerzen vor, während und nach diagnostischen Maßnahmen
- 10 und therapeutischen Eingriffen, insbesondere im Bereich des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege, der Gallenblase und der Gallengänge sowie des Magen-Darm-Traktes einschließlich des Kolon und des Rektum.
- 15 Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darmkanals, Tachyarrhythmie, Megacolon.

Die Tagesdosen der erfindungsgemäßen Kombination liegen beispielsweise bei 10 bis 900 mg (beispielsweise 10 bis 600 mg), vorzugsweise 50 bis 600 mg (beispielsweise 50 bis 400 mg), insbesondere 100 bis 400 mg (beispielsweise 100 bis 300 mg) Flupirtin und etwa 0,1 bis 150 mg, vorzugsweise 0,1 bis 100, insbesondere 0,5 bis 50 mg des Spasmolytikums (bezogen auf das basische Kation).

Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 6 oder auch 1 bis 4 Teildosen pro Tag eingesetzt werden:

30 Im allgemeinen ist eine Verabreichung 1 x täglich oder 3 bis 4 x täglich bevorzugt.

Für die Kombination von Flupirtin und Butylscopolaminiumbromid liegt die Tagesdosis im allgemeinen bei 100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin und etwa 10 bis 50 mg Butylscopolaminiumbromid 1 x täglich.

35 Insbesondere liegt diese Dosis bei etwa 100 bis 400 mg Flupirtin und etwa 10 bis 30 mg Butylscopolaminiumbromid 1 x täglich. Bei mehreren Applikationen sind die genannten Dosen entsprechend zu teilen.

...

1 Im übrigen gelten hinsichtlich der spasmolytischen Komponenten die hierfür in der Literatur bekannten und vorgeschlagenen Tagesdosen (siehe beispielsweise Tabelle 5).

5 Vorzugsweise wird das Arzneimittel peroral verabreicht. Flupirtin und das jeweilige Spasmolytikum können in jeweils getrennten Formulierungen oder zusammen in einer galenischen Formulierung verwendet werden.

10 Entsprechend einer bevorzugten Ausführung der Erfindung können die Arzneimittel in Form einer einzigen Dosis, das heißt in Form einer Mischung zur peroralen, parenteralen (intravenös, intramuskulär, subcutan), rektalen Verab- folgung formuliert werden, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Suppositorien, Pellets, 15 einer Lösung, Suspension oder Emulsion, wobei die Wirk- stoffe mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden. Bei der peroralen Form des Arzneimittels ist auch eine Retardformulierung möglich.

20 Die als Wirkstoffe dienenden Verbindungen, das heißt das Flupirtin und das jeweilige Spasmolytikum liegen in der Dosierungseinheit in einem Gewichtsverhältnis vor, daß auf ein Gewichtsteil Flupirtin 0,05 bis 150, vorzugsweise 0,1 bis 100, insbesondere 0,1 bis 10 25 Gewichtsteile des Spasmolytikums kommen. Hierbei be- ziehen sich die Gewichtsteile Spasmolytikum jeweils auf das zugrunde liegende basische Kation des Spasmolytikums beziehungsweise auf die freie Base des Spasmolytikums. Bei Verwendung der Salze der Spasmolytika gelten natürlich aufgrund des zusätz- lichen Anions die jeweils auszurechnenden entsprechend höheren Gewichtsmengen.

30 Beispielsweise werden für die Kombinationen mit den Spasmolytika 1 bis 10 mg Butylscopolaminiumbromid

35

1 und 1 bis 200 mg (beispielsweise 1 bis 150 mg) Flupirtin,
vorzugsweise 2 bis 9 mg Butylscopolaminiumbromid und
10 bis 150 mg (beispielsweise 10 bis 100 mg) Flupirtin,
insbesondere 3 bis 7 mg Butylscopolaminiumbromid und
5 15 bis 100 mg (beispielsweise 15 bis 60 mg) Flupirtin
zum Arzneimittel formuliert.

Dies gilt nur für homogene Mischungen von Spasmolytikum
und Flupirtin in den oben angegebenen Gewichtsverhält-
nissen. Diese Angaben sind nicht zwingend bei Kapseln
10 und Zweischichtentabletten.

15

20

25

30

35

1 Die Dosierungseinheit der erfindungsgemäßen Kombination kann beispielsweise enthalten*:

5 a) bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Butylscopolaminiumsalze enthalten: 50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere 100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 40, (beispielsweise 2 bis 35 mg), vorzugsweise 2 bis 30 (beispielsweise 4 bis 20), insbesondere 5 bis 15 (beispielsweise 10 mg) Spasmolytikum. 10 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

15 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Trospiumsalze enthalten: 50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere 100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 8 mg, insbesondere 2 bis 4 mg Spasmolytikum. 20 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 1 mal, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

25 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Pramiverinsalze enthalten: 50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere 100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 2 bis 4 mg Spasmolytikum. 30 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

...

35 * Die angegebenen Gewichtsmengen für die Spasmolytika beziehen sich jeweils auf die Base beziehungsweise das basische Kation. Dasselbe gilt hinsichtlich des Flupirtins.

1 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Fenpiveriniumsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere 100 bis 150 mg Flupirtin und 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,05 bis 0,6, insbesondere 0,1 mg Spasmolytikum.
5 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

10 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Cicloniumsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere 100 bis 150 mg Flupirtin und 2 bis 80, vorzugsweise 4 bis 40, insbesondere 10 bis 20 mg Spasmolytikum.
15 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

20 b) Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Butylscopolaminiumsalze enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere 100 mg Flupirtin und 0,01 bis 100, vorzugsweise 0,05 bis 50, insbesondere 0,1 bis 5 mg Spasmolytikum.
25 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

30 Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Trospiumsalze enthalten:

1 50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin und 0,01 bis 1,0, vorzugsweise
0,1 bis 0,6, insbesondere 0,2 bis 0,4 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, vor-
zugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

10 Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein
Spasmolytikum aus der Gruppe der Pramiverinsalze
und Fenpiveriniumsalze enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin und 0,5 bis 10 mg, vor-
zugsweise 1 bis 6, insbesondere 2 bis 4 mg.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, insbe-
sondere 1 bis 4 mal oder auch 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

20 Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein
Spasmolytikum aus der Gruppe der Cicaloniumsalze
enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin, vorzugsweise 2 bis 50,
insbesondere 4 bis 25 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
zugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

c) 30 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Butylscopolaminiumsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere
100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 40, vorzugsweise
2 bis 30, insbesondere 5 bis 15 (beispielsweise 10 mg).
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbe-
sondere 1 bis 3 oder auch 1 bis 2 mal täglich
verabreicht werden.

...

1 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Pramiverinsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 20, vorzugsweise 2 bis 10, insbesondere 4 bis 8 mg Spasmolytikum.

5 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

10 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Fenzpiveriniumsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 0,01 bis 1, vorzugsweise 0,01 bis 0,8 mg, insbesondere 0,1 bis 0,2 mg Spasmolytikum.

15 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal täglich oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

20 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Cicloniumsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 100, vorzugsweise 2 bis 60 mg, insbesondere 5 bis 40 (beispielsweise 10 bis 20 mg) Spasmolytikum.

25 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.

30 Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Kombinationen an der Maus (ausgedrückt durch die LD₅₀ mg/kg; Methode

1 Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. Exper. Ther. 95 :
99, 1949) liegt beispielsweise für die Kombination mit
Flupirtin und Butylscopolaminiumbromid (1 : 1) bei oraler
Applikation bei 618 mg/kg beziehungsweise oberhalb von
5 613 mg/kg Körpergewicht. Beispielsweise beträgt die LD₅₀
von Flupirtin alleine per os an der Maus: 552 mg/kg.

Beispielsweise enthält die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Butylscopolaminium-
10 bromid 100 mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg)
Flupirtin und 10 bis 50 mg Butylscopolaminiumbromid.
Insbesondere beträgt für die Kombination von Flupirtin
und Butylscopolaminiumbromid diese Dosierungseinheit
100 bis 400 mg Flupirtin und 10 bis 30 mg Butylscopolaminium-
15 bromid. Diese Dosierungseinheit kann zum Beispiel 1 bis 6,
vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 bis 3 mal verab-
reicht werden.

Beispielsweise enthält die bevorzugte Dosierungseinheit
20 für die Kombination von Flupirtin und Pramiverin-HCl 100
mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin
und 1 bis 12 mg Pramiverin-HCl. Insbesondere beträgt
für die Kombination von Flupirtin und Pramiverin-HCl
diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und
25 2 bis 4 mg Pramiverin-HCl.

Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Trospiumchlorid
100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin
30 und 0,2 bis 12 mg Trospiumchlorid. Insbesondere beträgt
für die Kombination von Flupirtin und Trospiumchlorid
diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und
0,2 bis 5 mg Trospiumchlorid. Diese Dosierungseinheit
kann zum Beispiel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4,
35 insbesondere 2 bis 3 mal verabreicht werden.

...

- 1 Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit für die Kombination von Flupirtin und Fempiveriniumbromid 100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin und 0,05 bis 0,8 mg Fempiveriniumbromid.
- 5 Insbesondere beträgt für die Kombination von Flupirtin und Fempiveriniumbromid diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und 0,1 bis 0,6 mg Fempiveriniumbromid. Diese Dosierungseinheit kann zum Beispiel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 2 bis 3 mal
- 10 verabreicht werden.

- 15 Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit für die Kombination von Flupirtin und Cicloniumbromid 100 mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin und 10 bis 60 Cicloniumbromid. Insbesondere beträgt für die Kombination von Flupirtin und Cicloniumbromid diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und 20 bis 40 Cicloniumbromid. Diese Dosierungseinheit kann zum Beispiel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 2 bis 3 mal verabreicht werden.
- 20

- 25 Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebene Dosierungseinheit 2- bis beispielsweise 6mal enthalten. So können beispielsweise Tabletten oder Kapseln der erfindungsmäßigen Kombination hergestellt werden, die 25 - 900 mg der Flupirtin-Komponente enthalten. (Bei der Verabreichung in Form von Granulaten, Pellets oder Pulvern (verpackt in Sachets) liegen beispielsweise 25 bis 4000 mg Flupirtin vor.)
- 30

...

1

Die erfindungsgemäße Kombination ist zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff Flupirtin in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. Auflage, Editio Cantor Aulendorf in Würtemberg 1981.

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke) sowie Stärkerivate, Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate,

1

Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kiesel-
säure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellu-
5 losederivate (zum Beispiel Celluloseether), bei
denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit
niederer gesättigten aliphatischen Alkoholen und/
oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalko-
holen verethert sind (zum Beispiel Methylcellu-
10 lose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropyl-
methylcellulosephthalat), Stearate, Magnesium- und
Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen,
insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Steara-
te), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere
15 pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl,
Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaaatöl, Maisöl, Weizen-
keimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl,
Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fett-
säuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische),
20 pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige
Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole
sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen
gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis
22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit
25 einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20
C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen,
Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit,
Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch ver-
ethert sein können, Ester der Zitronensäure mit
30 primären Alkoholen und Essigsäure, Benzylbenzoat,
Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfuryl-
alkohol, Polyglykolether mit C_1 - C_{12} -Alkoholen,

1

Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hülststoffe verwendet werden wie zum Beispiel: Polyacrylsäureester, Celluloseether und ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxid, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und ähnliche. Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: 1,3-Butandiol, Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole, vorzugsweise in Mischung mit Wasser, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch Öle einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

...

1

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantriolat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Traganth, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxid-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazolin-(2). Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt. Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxide pro Mol Glycerid). Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl. Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191 - 195.

• • •

1

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungs-
mitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum
Beispiel Calciumhydrogenphosphat, kolloidales

5 Aluminiumhydroxyd, Geschmackskorrigentien, Süß-
mitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplex-
bildnern (zum Beispiel Ethylendiaminotetraessig-
säure) und dergleichen möglich.

10 Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung der Wirk-
stoffmoleküle mit physiologisch verträglichen Säu-
ren oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 2
bis 8 einzustellen. Im allgemeinen wird ein mög-
lichst neutraler bis schwach saurer (bis pH 5)
pH-Wert bevorzugt.

15

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natrium-
metabisulfit, Ascorbinsäure, Aceton- Natriumdisul-
fit, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butyl-
hydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocophero-
20 le sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe, die
Schwermetalle durch Komplexbildung binden, bei-
spielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure)
zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert
die antioxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

25

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise
Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoésäureester (zum Bei-
spiel Nieder-alkylester), Benzoësäure, Natriumben-
zoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol,
30 Benzethonium und Formalinderivate in Betracht.

1

Die pharmazeutische und galenische Handhabung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden

5

Wirkstoff(e) und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte) gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen

10

zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C, insbesondere bei Raumtemperaturen gearbeitet wird. Im übrigen wird auf folgende Standardwerke

15

verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978; Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie,

3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim und New York, 1979; List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1976.

20

25

30

35

1

Beschreibung der angeführten pharmakologischen
Testmodelle

5

Kohletransport-Modell (Einfluß auf die Magen-
Darm-Passage, Meerschweinchen)

10 In Anlehnung an KOMLOS und PETÖCZ¹⁾ (1970) Arzneim.
Forsch. 20, 1338 - 1357 erhielten Meerschweinchen
30 Minuten nach der Substanzgabe eine 10%ige Kohle-
suspension in entmineralisiertem Wasser in einem
Volumen von 1 ml / Tier mit der Magensonde verab-
15 reicht. 0,5 Stunden später wurden die Tiere ge-
tötet und, vom Magen ausgehend, einmal die Gesamt-
länge des Darms, zum anderen die von der Kohle ge-
schwärzte Strecke gemessen. Die von der Kohle
durchwanderte Strecke wurde in Prozent der Gesamt-
20 länge umgerechnet, um die verschiedene Darmlänge
der einzelnen Tiere bei der Beurteilung der Sub-
stanzwirkung auszugleichen. Die Wirkung auf die
Magen-Darm-Passage ergab sich aus dem Vergleich
zwischen den Kontroll- und den mit den Substanzen
25 behandelten Tieren (Mittelwerte). Ermittlung der
ED₅₀ (Dosis in mg/kg bei der 50% Hemmung des
Kohletransports vorliegt) mittels linearer Re-
gression.
Hemmung des Kohletransports bedeutet spasmolyti-
scher Effekt. Je größer diese Hemmung desto größer
30 ist auch der spasmolytische Effekt.

35 1) und Modifikation

...

1

Essigsäure-Test (Writhing-Test) an der Maus:

5

Im Essigsäure-Test nach Koster et. al. (Fed. Proc., Band 18, 1959, Seite 412) wird der Schmerzreiz durch eine intraperitoneale Injektion verdünnter Essigsäure (1 %ig) ausgelöst. Die Schmerzreaktion äußert sich als ein charakteristisches Strecken der Tiere ("writhing syndrom"), das in unregelmäßigen Zeitabständen längere Zeit nach der Essigsäure-Injektion anhält. Die dosisabhängige Hemmung der Häufigkeit der Streckbewegungen 30 Minuten nach Essigsäureinjektion gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe wird als analgetische Wirkung in Prozent ausgedrückt. Die Auswertung erfolgt durch Bestimmung der ED₅₀ (Methode der linearen Regression). Die ED₅₀ ist die Dosis in mg/kg, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des "Writhingsyndroms" vorliegt.

Der Essigsäure-Test zeichnet sich dadurch aus, daß nicht nur die Wirkung von starken, zentral wirksamen Analgetika, sondern auch von überwiegend peripher wirksamen Analgetika-Antipyretika und antiphlogistisch wirksamen Pharmaka wie Phenylbutazon, Indometacin und andere nachweisbar ist. Damit weist die Wirkung in dieser Versuchsanordnung auf eine peripheren Komponente der Analgesie hin.

30

...

35

1

SPASMOlySE AM MEERSCHWEINCHENDÜNNdARM

5 Mit Urethan narkotisierten Meerschweinchen (1,8 g/kg subkutan) wird nach Tracheotomie (Einbinden einer Trachealkanüle zur Atmungserleichterung) ein Ballonkatheter in das Ileum eingeführt und mit Luft gefüllt.

10 Der Darm führt rhythmische Kontraktionen aus, die sogenannte Peristaltik (füllungsabhängig), wodurch ein Druck auf den Gummiballon ausgeübt wird. Die ausgeübten Drücke und deren Veränderungen werden über Druckaufnehmer an den der Ballonkatheter angeschlossen ist und Trägerfrequenzbrücke (TF der Fa. Hellige) auf einem Linearschreiber aufgezeichnet. Es kann zum einen die Spontanperistaltik, zum anderen die durch Superfusionsgabe von Spasmodika (Acetylcholinjodid, Bariumchlorid oder Carbachol) ausgelösten Spasmen gemessen werden. Durch vorhergehende intravenöse oder intraduodenale Gabe von Spasmolytika wird die Höhe der ausgelösten Spasmen gehemmt und kann in Prozent Spasmolyse gegenüber einem Ausgangswert ermittelt werden. Als spasmolytischer Effekt beziehungsweise Spasmolyse wird angegeben, um wieviel Prozent der durch das Spasmogen (z.B. Acetylcholinjodid) ausgelöste Spasmus gehemmt ist gegenüber dem Wert, der von dem Spasmogen hervorruht (am gleichen Tier).

25 30 Ermittlung der ED_{50} (Dosis in mg/kg, bei der 50% Spasmolyse vorliegt) mittels linearer Regression.

1 Gallenblasen-Modell an der Maus

Der Versuch wird in Anlehnung an die Methode von Val-
secchi und Toson J. Pharmacol. Methods 7, 193 ff. (1982),
5 durchgeführt.

Das Prinzip dieser Methode ist die gravimetrische
Messung der Gallenblase der Maus.
Durch Verabreichung von Eigelb wird die Gallenblase
10 zur Abgabe von Gallenflüssigkeit angeregt. Diese Ab-
gabe erfolgt durch natürliche Spasmen der Gallenblase.
Durch vorherige Verabreichung einer spasmolytisch wirk-
enden Testsubstanz werden diese Spasmen der Gallenbla-
se gehemmt und damit ebenfalls die Abgabe der Gallen-
15 flüssigkeit.

Je schwerer also die Gallenblase nach der Eigelb-Ver-
abreichung ist, desto weniger Gallenflüssigkeit hat sie
abgegeben. Das Gewicht der Gallenblase bei diesem Ver-
such ist daher ein Maß für den spasmolytischen Effekt
20 einer Substanz.

Die zu prüfenden Substanzen werden in 1%iger Metho-
celsuspension peroral an die Tiere verabreicht. Pro
Dosis wurden 10 Tiere eingesetzt. Die Kontrolltiere
25 erhalten Methocel in der entsprechenden Menge.

Applikationsvolumen: 30 ml/kg
Aus Gründen der Auswertung müssen 2 Kontrollgruppen
vorhanden sein.

15 Minuten nach Substanzgabe erhalten Tiere der
30 Kontrollgruppe Nr. 1 1 ml NaCl 0,9 % / Tier peroral,
die andere Kontrollgruppe Nr. 2 sowie die Substanz-
gruppen erhalten 1 ml Eigelbsuspension 30% / Tier
peroral.

Die Eigelbsuspension besteht aus 3 Gewichtsteilen
35 Eigelb in 7 Gewichtsteilen NaCl 0,9%; aus diesem
Grund erhält auch Kontrollgruppe Nr. 1 1 ml NaCl 0,9%.

1 30 Minuten nach Substanzgabe werden die Tiere mittels Ether getötet. Die Gallenblase wird präpariert und gewogen.

5. Statistik

Die Auswertung erfolgte nach der Formel:

$$\frac{A - B \times 100}{C - B} = \% \text{ Wirkung}$$

10 wobei A den arithmetischen Mittelwert der jeweiligen Substanzgruppe bezeichnet, B den der Eigelbkontrolle und C den der Methocelkontrolle (Kontrollgruppe Nr. 1) darstellt.

Literatur

15 B. Valsecchi und G. Toson:
Journal of Pharmacological Methods 7
193 - 195 (1982)

20

...

25

30

35

1

T a b e l l e 1

Wirkung am Meerschweinchendünndarm *in situ*5 Spasmogen : Acetylcholinjodid 1×10^{-4} g/ml

Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg)	Anzahl der intraduodenal Tiere	% spasmolytischer Effekt (negativer Wert)	ED_{50} in mg/kg 30 Minu- ten nach Verabreichung
10				
Flupirtin (Maleat) allein	10.0 30.0 50.0	6 6 4	kein spasmolyti- scher Effekt.	
15				diese Hemmung ist nicht dosisabhängig und daher eine ED_{50} nicht be- stimmbar.
Butylscopolaminium- bromid allein	50.0 100.0 200.0	6 6 6	- 13.1% - 37.9% - 35.0%	
20			von Butylscopolaminium- bromid	
Flupirtin (Maleat, 30.0 mg/kg) + Butyl- scopolaminiumbromid	10.0 50.0 100.0	6 6 6	- 8.8% - 45.1% - 73.5%	ED_{50} 48.6 mg/kg
100.0 mg/kg Butylsco- polaminiumbromid +	Flupirtin (Maleat)		von Flupirtin (Maleat)	
30 Flupirtin (Maleat)	10.0 20.0 30.0	6 6 6	- 12.3% - 52.5% - 73.5%	ED_{50} 19.48 mg/kg

35

Methode: Berechnung der ED_{50} mittels linearer Regression

1

T a b e l l e 2

Wirkung im Kohletransport-Modell beim Meerschweinchen
In jeder Dosisgruppe wurden 6 Tiere verwendet.

5Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) peroral	spasmolytischer Effekt Hemmung in % (negative Werte:)	ED ₅₀ (*) in mg/kg
Flupirtin (HCl)			
Flupirtin (HCl)	20.0	- 11.73%	nicht dosisabhängiger,
10allein	40.0	- 21.55%	nur sehr schwacher
	80.0	- 18.70%	Effekt
Butylscopolaminumbromid			
15Butylscopolami- numbromid	30.0	- 8.16%	von Butylscopolami- numbromid
allein	100.0	- 58.39%	
	300.0	- 61.62%	
20Butylscopolaminium- bramid (100 mg/kg) + Flupirtin (HCl)			
25	1.0	- 1.3%	von Flupirtin (HCl)
	10.0	+ 5.1%	
	20.0	- 35.2%	
	40.0	- 45.0%	
	80.0	- 50.3%	
	100.0	- 54.3%	

(*) Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

30

35

...

T a b e l l e 3a
 1 Analgetische Wirkung im Writhing-Test (NMRI-Maus)
 (Koster et.al.: Fed.Proc. 18, 412 (1959))

Wirkstoff, 5 Kombination	Dosis (mg/kg) per os	Wirkung in % Mittel von je 10 Mäusen	ED ₅₀ nach 30 Minuten in mg/kg
10	Flupirtin (Gluconat) allein	0.56 1.12	19.2% 28.0% } Flupirtin (Glu- conat)
		2.24	37.6% } 43.9
		4.47	46.4% }
		8.93	38.4% }
		17.85	22.4% }
		35.7	61.6% }
15	Flupirtin (Maleat) allein	20.0 40.0	12.0% } Flupirtin (Male- at)
		80.0	54.0% } 44.7
			70.0% }
20	Butylscopolaminium- bromid	0.5	22.4% } Butylscopolami- niumbromid
	allein	1.0	48.4% } 1.5
		2.0	64.6% }
		4.0	59.0% }
25	10 mg/kg Flupirtin (HCl) + Butylscopolaminiumbromid		von Butylscopolami- niumbromid
	+ Butylscopolaminium- bromid	0.01	25.2% } 0.07
		0.05	48.3% }
		0.1	60.1% }
		0.5	68.5% }
30	1.0 mg/kg Flupirtin (HCl)		von Flupirtin (HCl)
	Butylscopolaminium- bromid	0.1 0.5	30.8% 36.8% }
	+ Flupirtin (HCl)	1.0	53.4% } 1.4
		2.0	52.6% }
		4.0	56.4% }

Methode 1: Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

1 Tabelle 3b

Analgetische Wirkung im Writhing-Test (NMRI-Maus)

Koster et al, Fed. Proc. 18, 412 (1959)

5

Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) per os	Wirkung in % Mittel von je 10 Mäusen	ED ₅₀ nach 30 Minuten in mg/kg
Cycloniumbromid allein	0.01 0.1 0.5	18.5 46,3 53,1	Cycloniumbromid allein 0.26
Cycloniumbromid + 2.24 mg/kg Flupirtin (HCl)	Cyclonium- bromid 0.001 0.01 0.05	33.1 53.1 58.1	Cycloniumbromid 0.01

10

Bestimmung der ED₅₀: mittels linearer Regression

15

20

25

30

35

T a b e l l e 4

1 Wirkung am Gallenblasen-Modell an der NMRI-Maus

(Valsecchi and Toson, J. Pharmacol. Methods 7, 193-195, 1982)

In jeder Dosisgruppe wurden 10 Tiere verwendet.

5

Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) peroral	spasmolytischer Effekt in %	ED ₅₀ (*) in mg/kg
	Flupirtin (HCl)		Flupirtin (HCl)
Flupirtin (HCl)	1.0	30.06%	
10 allein	3.0	64.36%	2.4
	10.0	69.25%	
Butylscopolaminium- bromid			von Butyl- scopolamini- umbromid
allein	3.0	4.6%	
15	10.0	19.1%	
	30.0	20.7%	116.6
	100.0	35.9%	
	300.0	76.6%	
3 mg/kg	Butylscopolami- niumbromid		von Butyl- scopolamini- umbromid
20 Flupirtin (HCl)			
+ Butylscopolami- niumbromid	1.0	2.70%	
	10.0	38.30%	
25	30.0	24.10%	100.2
	100.0	54.80%	
Butylscopolaminium- Flupirtin (HCl) bromid (100 mg/kg)			von Flupirtin (HCl)
30+ Flupirtin (HCl)	1.0	23.7%	
	3.0	31.9%	3.7
	10.0	65.5%	
	30.0	125.6%	

(*) Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

1 T a b e l l e 5

Dosen für die spasmolytische Komponente

	Substanz	Tagesdosen	Einzeldosen	tägliche Applikations- häufigkeit
5	Butylscopolaminiumbromid Dragees	30 - 50 mg	10 mg	3 - 5
	Butylscopolaminiumbromid Suppositorien	10 - 20 mg	10 mg	1 - 2
10	Butylscopolaminiumbromid Ampulle	20 mg	20 mg	1
	Pramiverin Ampulle	2,25 - 4,5 mg	2,25 mg	1 - 2
15	Pramiverin Tropfen	25 Tropfen 3 x täglich	1 ml = 2 mg	3 - 4
	Pramiverin Suppositorien	6 - 12 mg	6 mg	1 - 2
20	Trospiumchlorid Ampulle	0,2 - 0,4 mg	2 ml = 0,2 mg	1 - 2
	Trospiumchlorid Suppositorien	1 - 5 mg	1 mg	1 - 5
	Trospiumchlorid Tabletten	2 - 12 mg	2 mg	1 - 3
25	Fenpiverinium- bromid Ampulle	2 - 5 ml 0,05 - 0,1 mg	5 ml = 0,1 mg	1 - 2
	Fenpiverinium- bromid Tabletten	0,1 - 0,8	0,1 mg	1 - 4
30	Fenpiverinium- bromid Suppositorien	0,2 - 0,3 mg	0,1 mg	2 - 3
	Cycloniumbromid Ampulle	12,5 - 25 mg	1 ml = 5 mg	1
35	Cycloniumbromid Tabletten	20 - 60 mg	10 mg	2 - 3
	Cycloniumbromid Suppositorien	40 - 60 mg	20 mg	2 - 3

1.

Beispiel 1

5 Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminumbromid:

10 80 g Flupirtinmaleat werden mit 10 g Butylscopolaminumbromid und 160 g Cellulose gemischt und anschließend mit einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF)* in 115 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon)** gemischt.

15 Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatinekapseln der Größe 3 gefüllt.

20 Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminumbromid.

Analog können Kapseln hergestellt werden, die zum Beispiel 100 mg Flupirtinmaleat und 10 mg N-Butylscopolaminumbromid enthalten.

25 * Kollidon VA 64 ist ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat 60:40

30 ** Bei der modifizierten Stärke handelt es sich um eine freifließende und teilweise kaltwasserlösliche Maisstärke; diese Modifikation erfolgt durch rein physikalische Maßnahmen.

...

1

Beispiel 2

5 Suppositorien mit 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminiumbromid:

20 g Flupirtinmaleat und 2,5 g Butylscopolaminiumbromid werden in 997,5 g geschmolzenem Hartfett* suspendiert.

10 Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,04 g enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminiumbormid.

15 Analog können zum Beispiel Suppositorien hergestellt werden, die zum Beispiel 150 mg Flupirtinmaleat und 10 mg N-Butylscopolaminiumbromid enthalten.

20

...

* Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von $C_{10}H_{20}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$.

25

30

35

1

Beispiel 3

5 Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 0,1 mg Fenpiveriniumbromid:

10 80 g Flupirtinmaleat werden mit 169,8 g Cellulose gemischt und mit einer Lösung aus 0,2 g Fenpiveriniumbromid und 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 120 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon) gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatinekapseln der Größe 3 gefüllt.

15 20 Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 0,1 mg Fenpiveriniumbromid.

25

...

30

35

1

Beispiel 4

5 Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 2 mg Pramiverin.HCl:

10 80 g Flupirtinmaleat werden mit 166 g Cellulose gemischt und mit einer Lösung aus 4 g Pramiverin.HCl und 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 115 ml Wasser in üblicher Weise granuliert.

15 Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon) gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatinekapseln der Größe 3 gefüllt.

20 Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 2 mg Pramiverin.HCl.

...

25

30

35

1

Beispiel 5

5

Suppositorien mit 40 mg Flupirtinmaleat und 6 mg Pramiverin.HCl:

10

20 g Flupirtinmaleat und 3 g Pramiverin.HCl werden in 997 g geschmolzenem Hartfett suspendiert. Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

15

Ein Suppositorium vom Gewicht 2.04 g enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 6 mg Pramiverin.HCl.

20

...

25

30

35

1

Beispiel 6

5

Tabletten mit 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg Ciclo-
niumbromid:

10

300 g Flupirtinmaleat werden mit 40 g Cicloniumbromid
gemischt und die Mischung mit einem Schleim aus 20 g
Maisstärke in 370 g Wasser in üblicher Weise granu-
liert. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein
Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend
mit 300 g Mikrokristalliner Cellulose, 52 g modifizier-
ter Stärke (Starch 1500/Colorcon), 7 g Magnesiumstearat
15 sowie 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil 200/
Degussa) gemischt. Die Mischung wird zu Tabletten vom
Gewicht 180 mg, einem Durchmesser von 8 mm und einem
Wölbungsradius von 8 mm verpreßt. Anschließend können
20 die Tabletten gegebenenfalls in der üblichen Weise
mit einem Filmüberzug versehen werden.

20

Eine Tablette enthält 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg
Cicloniumbromid.

25

...

30

35

1

Beispiel 7

5

Suppositorien mit 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg
Cycloniumbromid:

10

37,5 g Flupirtinmaleat und 5 g Cycloniumbromid werden
in 982,5 g geschmolzenem Hartfett suspendiert. Nach
Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise
in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

15

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,05 g enthält 75 mg
Flupirtinmaleat und 10 mg Cycloniumbromid.

20

...

25

30

35